

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

25

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel MAROT

Né le 20 décembre 1914 à Douarnenez (Finistère)

18 FÉV. 1942

**Considérations sur le traitement de la diphtérie
et des infections rhino-pharyngées
chez les porteurs de bacilles de Loeffler**

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MAROT.**

Prénoms : **Daniel Athanase.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

MAROT (Daniel). — Considérations sur le traitement de la diphtérie et des infections rhinopharyngées chez les porteurs de bacilles de Loeffler. — Paris, Jouve et Cie, 1942. In-8°, 64 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°)

2

MAROT (Daniel). — Considérations sur le traitement de la diphtérie et des infections rhinopharyngées chez les porteurs de bacilles de Loeffler. — Paris, Jouve et Cie, 1942. In-8°, 64 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°)

3

MAROT (Daniel). — Considérations sur le traitement de la diphtérie et des infections rhinopharyngées chez les porteurs de bacilles de Loeffler. — Paris, Jouve et Cie, 1942. In-8°, 64 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°)

4

MAROT (Daniel). — Considérations sur le traitement de la diphtérie et des infections rhinopharyngées chez les porteurs de bacilles de Loeffler. — Paris, Jouve et Cie, 1942. In-8°, 64 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1942, N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel MAROT

Né le 20 décembre 1914 à Douarnenez (Finistère)

**Considérations sur le traitement de la diphtérie
et des infections rhino-pharyngées
chez les porteurs de bacilles de Lœffler**

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1942

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VALLÉRY-
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	N...
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE
	GOUGEROT.
Hygiène et clinique de la première enfance	GUILLAIN.
Clinique des maladies des enfants	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOSSET.
Clinique des maladies du système nerveux	GRÉGOIRE.
Clinique des maladies infectieuses	LENORMANT.
	N...
Clinique chirurgicale	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique ophtalmologique	COUVELAIRE.
Clinique urologique	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	MOQUOT.
	OMBRÉDANNE.
Clinique gynécologique	HARVIER.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TROISIER.
Clinique propédeutique	MATHIEU.
Clinique de la tuberculose	LAUBRY.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Clovis VINCENT.
Clinique de cardiologie	N...
Clinique de neuro-chirurgie	HAZARD.
Assistance médico-sociale	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGRETZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.)...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En reconnaissance des sacrifices consentis pour mon instruction.

A MA FEMME ET A MON FILS

En témoignage de mon amour.

A MA SOEUR

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS, A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES CAMARADES DE GUERRE
ET DE CAPTIVITÉ

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse. En témoignage de
notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DULISCOUET

Médecin en chef de la Marine
Spécialiste des hôpitaux maritimes

Avec nos remerciements pour l'aide précieuse et pour les documents qu'il nous a apportés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR V.-L. CARN

Médecin de la Marine

Avec notre gratitude pour l'empressement qu'il a mis à nous fournir aide et statistiques.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOURDIN

Professeur à l'Ecole de Médecine de Rennes

Dont nous avons été l'aide d'anatomie.

A TOUS MES MAITRES DE L'ÉCOLE
DE MÉDECINE DE RENNES

AUX MÉDECINS DE L'HOPITAL DE QUIMPER

A MES MAITRES DU LYCÉE DE QUIMPER

Considérations sur le traitement de la diphtérie et des infections rhino-pharyngées chez les porteurs de bacilles de Lœffler

Introduction.

La diphtérie est une maladie connue depuis la plus haute antiquité. Le Talmud la mentionne. Arétée, Galien l'ont décrite sous le nom « d'ulcère égyptiaque et syriaque ». Plus tard, ce fut en Italie au xvii^e siècle le « morbus strangulatorius » pendant qu'en Espagne c'était le « garrotillo ». Depuis l'antiquité, les diverses variétés d'angines graves restent confusément mêlées, ce n'est qu'en 1765, que Hope signale le « croup ». C'est au xix^e siècle, que Samuel Bard et surtout Bretonneau et Trousseau ont vraiment donné son autonomie à la diphtérie. En 1818, Bretonneau lit ses premiers travaux à l'Académie de Médecine et montre par la clinique que l'angine maligne et le croup sont de même nature.

Trousseau établit le fait fondamental que la gravité de la maladie n'est pas seulement due à une infection locale, mais aussi « à une sorte d'empoisonnement général, à la façon des maladies septiques et pestilentielles ». L'ère bactériologique, avec la découverte du

bacille diphtérique par Klebs en 1883 et sa culture par Loeffler en 1887, est venue démontrer le bien-fondé de cette vue de Trousseau. En 1888 et 1889, Roux et Yersin isolent la toxine diphtérique et montrent qu'elle peut reproduire les différentes formes cliniques et complications de la maladie. En 1890, Behring et Kitasato signalent que le sérum des animaux vaccinés contre la toxine diphtérique possède la propriété d'être préventif et curatif par suite de sa richesse en antitoxines. Plus tard, à la fin du xix^e siècle, Roux, Martin et Chailou vulgarisent la sérothérapie. En 1924, Ramon met au point l'anatoxine qui permet la vaccination.

Parallèlement à ces découvertes, la pratique médicale multiplie les frottis de gorge et les recherches de bacilles diphtériques au laboratoire. Loin d'être exceptionnel, le bacille de Klebs-Loeffler est au contraire un hôte fréquent de notre rhinopharynx. De cette présence, il s'en suit, qu'oubliant la symptomatologie de la diphtérie, nombre de médecins posent le diagnostic de diphtérie et effectuent la sérothérapie chaque fois que le laboratoire signale la présence du bacille de Loeffler. Bien plus, à cause de cet état d'esprit, nous voyons des médecins, hantés par la crainte de la diphtérie, pratiquer la sérothérapie pour des angines banales, sans examen bactériologique. Un aperçu des statistiques des bureaux d'hygiène départementaux atteste l'augmentation considérable du nombre des diphtéries ; il s'agit en l'occurrence de diphtéries administratives, enregistrement de tous les cas où le bacille de Loeffler s'est révélé au laboratoire.

Considérations cliniques sur la diphtérie.

Adoptons la classification de Marfan qui décrit une forme bénigne et une forme maligne.

A. — **Forme bénigne.**

Cette forme débute généralement d'une façon insidieuse et l'examen de la gorge ne révèle rien. Ce n'est qu'après quelques jours que l'on note la présence d'un « enduit opalin, porcelainé, peu adhérent », si on l'enlève, il se reproduit avec rapidité ; il existe sur une ou les deux amygdales ou même sur la paroi pharyngienne.

La période d'état est marquée par des signes locaux caractérisés par la fausse membrane, « pellicules blanches, cohérentes, veloutées, brillantes, nacrées ». Elle siège sur les deux amygdales envahissant parfois « la luette en doigt de gant ». Elle se détache difficilement de la muqueuse sous-jacente qui ne saigne pas. Très fréquemment, il y a un coryza unilatéral ; dans le cou on sent des ganglions sous-maxillaires durs, petits, roulant sous le doigt. Les signes généraux sont peu marqués.

B. — **Forme maligne.**

Le plus souvent elle est maligne d'emblée, mais elle peut aussi succéder à une angine bénigne passée inaperçue et non traitée.

Le début est souvent brutal avec grosse dysphagie et élévation de la température à 40° ; parfois il est progressif. A la période d'état, l'atteinte de l'état général domine le tableau clinique ; mais localement toute la gorge « rouge, sèche, est le siège d'une douleur mordicante ; des fausses membranes s'y montrent, bilatérales d'emblée, et qui en vingt-quatre, trente-six heures, ont un aspect caractéristique : elles couvrent la luette, les piliers, le voile, le pharynx et remontent en arrière dans les fosses nasales. Leur aspect est sanieux, grisâtre ou verdâtre avec des points plus foncés ; leur fétidité est souvent horrible ». Si on enlève une fausse membrane et qu'on l'agite dans l'eau, elle ne se dissout pas ; elle est constituée essentiellement de fibrine englobant des leucocytes. La muqueuse voisine est congestionnée et la muqueuse sous-jacente est ulcérée et saigne après le détachement de la fausse membrane. Le coryza est bilatéral avec jetage séro-sanguinolent et érosion fréquente des narines. Les ganglions sous-maxillaires sont empâtés, douloureux avec périadénite réalisant parfois le cou proconsulaire.

L'évolution se fait souvent vers la mort qui survient parfois par *diphtérie descendante* dont le début est

marqué par un syndrome croupal, puis la maladie gagne la trachée et les bronches, et la mort se fait par asphyxie et intoxication. La terminaison peut aussi se faire par *diphthérie hémorragique et ecchymotique* : épistaxis profuses, hématomèses, melæna avec hémorragies cutanées, spontanées ou provoquées par le moindre traumatisme.

Marfan note que, lorsque l'on injecte du sérum par voie parentérale, il se fait dans la zone injectée une large tache ; le pronostic est fatal. Grenet signale la valeur pronostique des vomissements.

Nous citerons également le *Syndrome malin secondaire* plus connu sous le nom de *Syndrome de Marfan* ; tout se passe comme si la maladie allait guérir. Trousseau l'avait bien décrit ; les fausses membranes sont tombées entièrement ou en partie et une amélioration semble s'ébaucher, lorsque vers le neuvième jour apparaissent des signes toxiques redoutables entraînant ordinairement la mort. Nous insistons sur la date d'apparition de ce syndrome qui se situe en moyenne du huitième au quinzième jour. Quand se développe ce syndrome malin, la pâleur du malade s'accroît, les muqueuses sont décolorées, le pouls est petit et bat à plus de 120, la tension artérielle est basse, les bruits du cœur sont assourdis et on entend un rythme de galop qui précède souvent une embryocardie avec tachycardie, égalité du timbre des deux bruits, égalité des deux silences ; signe presque fatal de mort prochaine. Le foie est douloureux : l'albuminurie est massive, dépassant 2 grammes. Les vomis-

sements apparaissent, faisant craindre une mort prochaine. Celle-ci survient le plus souvent par syncope.

Le drame a été rapide, en moyenne deux à cinq jours.

Il existe des diphtéries dont la gravité est due à une association à la rougeole, à la scarlatine à une angine à streptocoques.

Citons pour mémoire une autre forme de diphtérie maligne : c'est la *diphtérie maligne tardive avec paralysies* ; l'angine a paru guérir cliniquement, mais on a souvent noté à son début, un caractère toxique accentué et une paralysie précoce du voile, lorsque peu à peu, vers le trentième jour ou plus tard, la paralysie se généralise, atteignant l'accommodation, les membres, le diaphragme ; le cœur est rapide, irrégulier et la mort peut survenir par syncope. Il s'agirait ici d'un véritable « empoisonnement général ». La fièvre a réapparu, la pâleur, la chute de la tension, les vomissements, l'agitation également.

Nous allons maintenant passer une revue rapide de certaines formes de diphtérie.

Diphtérie laryngée ou croup.

C'est une complication de l'angine diphtérique qui s'observe surtout entre deux et cinq ans et dans une proportion de 15 à 20 % des cas de diphtérie en général.

Diphtéries larvées.

Ce sont toutes les diphtéries non membraneuses.

a) Diphtérie pharyngée : angines érythémateuses, pseudo-phlegmoneuses, cryptiques, ulcéreuses, qui sont parfois dues au bacille de Loeffler. La diphtérie revêt parfois l'aspect d'une angine banale et il est fréquent de trouver un cas de ce genre à l'origine d'un foyer épidémique ;

b) Diphtérie nasale : isolée ou associée à une angine. Elle passe souvent inaperçue. En principe, chez un nourrisson qui n'est pas hérédosyphilitique, un coryza persistant au delà de trois semaines, avec jetage roussâtre ou purulent, surtout s'il est unilatéral, et s'il y a des ganglions sous-maxillaires du même côté, doit faire songer à la diphtérie (Grenet).

Rappelons les crypto-diphtéries d'Albrand et retenons la nécessité, dans certains cas, de l'examen complet endoscopique du nez, du pharynx, du larynx et des bronches.

c) Diphtérie oculaire : elle est le plus souvent secondaire au coryza. C'est une conjonctivite catarrhale ordinairement.

d) Diphtérie cutanée : elle peut compliquer toutes les plaies accidentelles ou l'impétigo. Trousseau cite de nombreux cas où elle est apparue sur les régions où l'on appliquait les vésicatoires. Chez le nourrisson, le siège le plus fréquent en est le sillon rétro-auriculaire.

e) Diphtérie ano-génitale : cette forme est rare ; on cite le cas célèbre de Trousseau : « La fille du garde de Chaumont meurt de diphtérie. Un jour après, la mère éprouve des douleurs horribles dans la vulve et le bas-ventre. Le mari examina les parties malades « je regardai, dit-il, et je vis sa nature qui ressemblait à la gorge de nos enfants ».

f) Otite moyenne diphtérique, méningite diphtérique, diphtérie ombilicale ; ces formes sont très rares.

Diphtéries occultes.

Leur étude est due à Ribadeau-Dumas, Loiseau et Lacomme. Il n'y a ni coryza, ni ulcération de la peau et des muqueuses, mais il existe des signes d'intoxication générale ou de complications viscérales. Ce n'est que l'examen bactériologique qui permet d'en faire le diagnostic ; comme on trouve du bacille de Klebs dans le mucus (normal en apparence) des fosses nasales, il y a une diphtérie occulte des fosses nasales.

Diphtérie compliquée.

— de myocardite et de surrénalite, qui intervient souvent dans le tableau dramatique de diphtérie grave, avec vomissements, douleurs abdominales et collapsus cardiaque Chalié Mouriquand et Leulier ont d'ailleurs montré que, sous l'influence de la toxine diphtérique, l'adrénaline diminue notablement dans les surrénales ; il en est de même de l'acide ascorbique.

- de néphrite,
- d'hémorragies : assez rares ; épistaxis,
- de paralysies,
- de septico-pyhoémies,
- d'associations morbides avec le streptocoque,
la scarlatine, la rougeole.

Porteurs de germes.

Vis-à-vis de la contagion, tous les sujets réceptifs, à réaction de Schick positive, ne réagissent pas de la même façon. Certains font une angine pseudo-membraneuse typique, d'autres font une forme fruste, d'autres enfin, semblent échapper à la maladie.

La cause de l'immunité est une immunisation spontanée occulte. Les réservoirs de virus comprennent :

a) les malades atteints de forme typique ou fruste, qui après guérison clinique restent porteurs de germes dans leur rhino-pharynx ;

b) les porteurs sains qui peuvent être recherchés dans l'entourage des malades.

Considérations bactériologiques.

Le bacille de Klebs-Löffler se présente dans les fausses membranes et les cultures sous forme de bâtonnets serrés, légèrement renflés à leurs deux extrémités. Il en existe trois types principaux ; moyens, courts, longs.

Coloration : ces trois types se colorent par les couleurs habituelles d'aniline. Gram positif.

Remarque : Melnotte de Nancy, acceptant certaines observations américaines a rompu d'avec cette classification morphologique et distingue 3 groupes de bacilles : *gravis*, *intermedius*, *mitis* ; classification basée sur des caractères cultureux permettant la distinction du Löffler d'avec les autres coryne-bactéries et mettant en évidence leur valeur pathogène, leur toxicité et leur virulence et permettant de plus un pronostic.

Dans l'état actuel de nos laboratoires, cette méthode préconisée par Melnotte, ne semble pas s'être vulgarisée et c'est dommage, car elle permettrait d'autres horizons thérapeutiques et prophylactique. Nous la citons néanmoins, bien que l'objet de ce travail ne porte que sur des considérations thérapeutiques en

rapport avec les méthodes de laboratoire ayant cours jusqu'à présent en France.

Culture : surtout sur sérum de bœuf coagulé.

Inoculation : les animaux sensibles sont le cobaye, le lapin, les petits oiseaux.

Toxine : obtenue en filtrant des cultures sur bouillon. Elle détermine par inoculation les mêmes lésions que le bacille lui-même. Mais il existe des bacilles diphtérimorphes qui ne sont pas virulents, tel est en particulier le bacille d'Hoffmann.

A. — Diagnostic bactériologique de la diphtérie.

Il doit être établi, à la fois par l'examen immédiat de l'exsudat et surtout par les cultures :

a) examen immédiat : frottis d'un prélèvement. Coloration au violet de gentiane, au bleu de Loeffler ou au bleu de Roux. Les bacilles groupés en amas, se présentent sous forme de bacilles longs, moyens ou courts. Une deuxième préparation est traitée au Gram : Gram positif.

Cet examen est rapide, mais *insuffisant* ;

b) culture : se fait sur sérum de bœuf coagulé. Après dix-huit heures à l'étuve, on aperçoit des petites colonies rondes, grisâtres, en tête d'épingles. Si on prélève des bacilles sur ces colonies, ils se présentent sous forme de bacilles longs, moyens ou courts. Babès décrit des corpuscules métachromatiques po-

lares ou bipolaires, obtenus par action du bleu de méthylène avec de l'acide acétique. Pour Babès, les bacilles diphtérimorphes ne présentent pas ces corpuscules métachromatiques.

c) recherche des porteurs de germe : les procédés indiqués ci-dessus donnent une proportion beaucoup trop forte de résultats positifs. On a de préférence recours aux procédés de Martin et Loiseau, fondés sur le principe que le bacille diphtérique pousse en anaérobie, tandis que les diphtérimorphes, type Hoffmann, poussent en aérobies stricts. On peut avoir recours au procédé de Troisier et Costa qui est fondé sur le fait que le bacille de Loeffler attaque le glucose contrairement aux pseudo-diphtériques. Tous ces procédés sont insuffisants dans les diphtéries cutanées à cause du bacillus cutis commune de Nicolle.

B. — Recherche des bacilles diphtériques en dehors d'une diphtérie clinique.

Si on pratique la recherche des bacilles de Loeffler au niveau des muqueuses nasale, palatine, pharyngée, il y semble très fréquent. Mais est-ce bien toujours du bacille diphtérique vrai ?...

Voici à ce sujet, l'opinion de Debré et Ramon :
« Nous voulons profiter de cette occasion pour dire et répéter la fréquence de la constatation au niveau des muqueuses nasale, palatine, pharyngée, conjonctivale ou vaginale, de bacilles diphtérimorphes qui n'ont rien de commun avec le bacille diphtérique.

Ceci, chacun le sait, mais ce qu'on ignore trop, c'est qu'il est impossible d'en faire la différenciation sur de simples caractères morphologiques ; le faux diphtérique peut être aussi long et aussi mince que le bacille de Loeffler, ses colonies semblables ; sa coloration, ses corpuscules métachromatiques peuvent être identiques. Il n'est qu'un seul élément certain de diagnostic : la présence ou l'absence du caractère pathogène. Sans doute, pour la pratique, cette notion n'est pas sans être très gênante ; ce n'est pas une raison pour la négliger ; il faut au contraire en tirer les conclusions suivantes : en présence d'une angine suspecte de diphtérie, *c'est la clinique avant tout qui doit guider le médecin* et c'est sur elle que doit s'appuyer le médecin pour procéder en hâte au traitement sérique, quelles que soient les réponses de laboratoire... » D'autre part, à la même séance du 18 janvier 1935 de la Société médicale des hôpitaux de Paris, Hallé ajoutait : « Ce n'est pas parce qu'on ensemence un tube de sérum coagulé avec un exsudat, et qu'au bout de vingt-quatre heures, on trouve sur ce tube des colonies de bacilles (longs, moyens ou courts), gardant le Gram, qu'on est en présence d'un bacille diphtérique. Il faut connaître la virulence du germe pour le cobaye.... Quand il ne tue pas l'animal, il provoque au moins un œdème local, plus ou moins marqué, dans lequel on retrouve un bacille, qui, isolé à nouveau, garde cette virulence. Je mets en fait, qu'il faut au moins huit ou dix jours à un expérimentateur rompu à ces méthodes pour pouvoir

donner une réponse ferme. Je ne m'élève pas contre le diagnostic bactériologique des angines tel qu'il est fait chaque jour et qui est un moyen de contrôle très utile de la clinique ; mais il ne faut se faire aucune illusion ; il ne nous donne que des probabilités. Quand il s'agit de déclarer quelqu'un porteur de germe, et que cette personne est saine, qu'on la condamne au nom de cette épreuve tout à fait insuffisante, à être exclue de l'école, de son service militaire, de son atelier, etc..., je prétends qu'on commet, au nom d'un examen qui n'a aucun caractère scientifique, un abus de pouvoir.... » Duliscouët, bactériologue de la Marine, après inoculations, affirme que l'on a plus souvent affaire à du bacille diphtérique virulent ou en puissance de le devenir, qu'à des pseudo-diphtériques.

C. — Diphtérie et associations microbiennes.

Nous avons parlé de l'association du bacille diphtérique avec d'autres microbes. En particulier avec le streptocoque, ce qui est un facteur de gravité. Parfois cette association se fait avec le bacille fusiforme ou le spirille de Vincent, donnant des angines à forme ulcéro-membraneuses. Nous insisterons plus particulièrement ici sur la présence presque constante du staphylocoque dans les angines diphtériques.

Déjà en 1935, Duliscouët et Ballet avaient attiré notre attention sur la présence de staphylocoques doués de propriétés spéciales, associés au bacille de

Lœffler dans les gorges de malades atteints de diphtérie ou seulement de porteurs de germes. Nous allons essayer de résumer rapidement ici les travaux de Duliscouët.

a) *Phénomène favorisant :*

Après la disparition des signes cliniques de l'angine diphtérique, en particulier, après le nettoyage des fausses membranes, au moment où des examens répétés semblent prouver que le sujet restera porteur de germes, une technique spéciale met en évidence, parmi les germes associés, un staphylocoque qui a la propriété de faciliter *in vitro* le développement du bacille de Lœffler.

b) *Phénomène antagoniste ;*

Il peut se manifester avec des staphylocoques sélectionnés au moment du nettoyage de l'angine diphtérique. A ce moment, des examens répétés montrent la disparition intermittente du bacille de Lœffler. Ce dernier staphylocoque possède une curieuse propriété antagoniste, signalée pour la première fois par Dujardin-Beaumetz en 1932. Si l'on ensemence ce staphylocoque sur un milieu où sont cultivés des bacilles diphtériques, il y a, après vingt-quatre heures d'étuve, un phénomène absolument inverse du précédent.

c) *Relations entre ces deux phénomènes :*

Duliscouët est d'avis que ces deux phénomènes, en apparence contradictoires, sont probablement com-

plémentaires et certainement reliés par un certain nombre de propriétés communes.

— Les actions favorisante et antagoniste sont l'une et l'autre, les résultantes d'un phénomène vital. Elles sont le produit de l'activité microbienne et comportent nécessairement la multiplication du staphylocoque actif. Aucun effet, favorisant ou antagoniste n'est obtenu avec l'un ou l'autre de ces germes s'ils sont à l'état de vie latente ; en ce cas, ils restent indifférents.

— Il y a un stade d'évolution du germe diphtérique où il subit les effets antagoniste ou favorisant du staphylocoque actif. Ce stade est celui de la division cellulaire.

Aucune de ces deux propriétés des staphylocoques n'existe si les cultures diphtériques ont déjà commencé à se développer. C'est lors de ses débuts de développement que la culture devient vulnérable.

D'autre part, on a souvent la surprise de constater la coexistence des deux phénomènes antagonistes et favorisant sur un même milieu de culture. Ces deux phénomènes d'apparence contradictoire semblent donc se compléter. Les facteurs de multiplication du germe test et du staphylocoque actif mettent en jeu des effets d'action et de réaction qui se traduisent sur les milieux de culture par des phénomènes paradoxaux. On peut en conclure qu'ils ont une origine commune qui a son essence dans l'agression par le staphylocoque actif. Cette agression qui, normalement se manifeste

par l'action antagoniste, ne se produit qu'imparfaitement si certaines conditions ne sont pas rigoureusement réalisées.

Il faut :

— des conditions chimiques : un pH optima entre 8 et 8,5 ; par suite, l'inversion du phénomène peut être aisément réalisée en opérant sur des milieux légèrement acides ou même neutres.

— des conditions vitales : degré de vitalité du germe agressif, il faut que le pouvoir de multiplication du staphylocoque soit porté au maximum.

d) Etude de ces staphylocoques.

— Caractères biologiques des staphylocoques actifs.

Tous les staphylocoques peuvent être doués de cette activité. Duliscouët en a sélectionné trois espèces : aureus, citreus, albus. Mais il classe dans une catégorie spéciale un staphylocoque blanc qui, à l'origine, offre un assez faible développement, ce qui rend son isolement en culture pure assez délicat. Ce germe, déjà signalé par Dujardin-Beaumetz, qui lui a donné le nom « d'antibiocoque », est doué d'une activité antagoniste plus grande que le staphylocoque ordinaire. Tous ces staphylocoques ont les caractères biochimiques habituels de l'espèce, mais ce qui en fait la particularité, c'est cette spécificité d'action de croissance à l'égard des corynebactéries diphtériques.

— Mode d'action du staphylocoque actif :

Pour Duliscouët, ce staphylocoque produit « une substance lysogène qui arrête le développement de la bactérie ». Il met ce fait en évidence *in vitro* par une technique spéciale, et *in vivo* par l'inoculation au cobaye :

a) Les cobayes sont protégés contre une ou plusieurs doses d'une suspension de bacilles diphtériques mortels à la 40^e heure pour le cobaye témoin, lorsqu'ils ont reçu en même temps et au même point 1 cc. d'une suspension de staphylocoques antagonistes ;

b) Le même staphylocoque injecté en un autre point de l'organisme est sans effet sur le développement du bacille de Loeffler qui provoque la mort de l'animal ;

c) Si on injecte, au lieu de bacilles diphtériques un bouillon contenant leur toxine, le staphylocoque actif injecté au même point retarde seulement la mort de quelques heures.

L'antagonisme ne se manifeste donc qu'à l'égard de la végétabilité du bacille diphtérique. C'est un antagonisme de croissance et aucunement de fonction, puisque l'action de la toxine diphtérique ne s'en trouve modifiée.

On peut arriver à isoler la substance agressive, c'est-à-dire, le principe actif des cultures de staphylocoques antagonistes ; une solution aqueuse de cette substance possède un pouvoir antagoniste envers des corynebactéries exposées à son contact. Ce

pouvoir a été mis en évidence par Duliscouët, *in vitro* et *in vivo*. On peut résumer cette action en disant que le principe actif, débarrassé de tout élément figuré, produit *in vitro* ou *in vivo* des phénomènes identiques à ceux réalisés par le germe vivant dont il est issu.

e) Nature de l'antagonisme.

Ce phénomène s'effectue en deux phases :

— la première est un phénomène vital et préparatoire, qui consiste en une multiplication du staphylocoque actif.

— la deuxième est un phénomène diastatique et se traduit par l'action d'un principe actif, produit de la multiplication microbienne.

f) Le phénomène antagoniste dans les conditions naturelles.

Les conditions où ces germes antagonistes ont été isolés furent toujours celles de la concurrence microbienne. Les prélèvements chez les diphtériques ou les porteurs de germes ont permis de mettre en évidence, très souvent, ce germe particulier. D'ailleurs, l'association du staphylocoque avec le bacille de Loeffler a depuis longtemps retenu l'attention des cliniciens. Jugée par la plupart indifférente, par d'autres favorisante, aucune précision ne paraît avoir été apportée jusqu'à maintenant sur le rôle exact des staphylocoques. Les recherches de Gaté et Papacostas et celles

de Ramon semblent avoir été dirigées dans le sens de l'exaltation ou de l'atténuation de la toxine sécrétée sous l'influence des staphylocoques. Par contre, les travaux de Duliscouët tendent à prouver que leur rôle n'est pas celui-là ; *in vivo* et *in vitro* les staphylocoques qu'il a isolé exercent leur action sur la végétabilité des bacilles diphtériques virulents ou en puissance de le devenir, exaltant dans un cas leur multiplication, dans un autre entraînant leur destruction.

Mais tous les staphylocoques ne produisent pas de tels effets. Le plus grand nombre des staphylocoques qui ont cohabité avec des bacilles diphtériques restent indifférents, quelques-uns seulement acquièrent spontanément cette propriété agressive qui, dans une première phase, exalte la végétabilité du bacille diphtérique et contribue de la sorte à sa fixation pour faire du malade un porteur de germes, et qui, dans une autre phase, quand la propriété antagoniste est bien établie, entraîne la disparition totale et définitive du bacille diphtérique.

g) Conclusion.

De ce court exposé, il apparaît qu'il existe une maladie diphtérique bien caractérisée par ses phénomènes cliniques, phénomènes cliniques habituellement primaires. Il apparaît surtout qu'il existe une forte proportion d'infections rhino-pharyngées où le bacille de Loeffler découvert par les laboratoires ne présente vraisemblablement aucun caractère pathogène, il n'en est pas moins considéré comme tel par

la pratique courante et homologué par les services d'hygiène. En affirmation de notre allégation, nous demandons qu'un coup d'œil rétrospectif soit jeté sur les états épidémiologiques départementaux de ces dernières années et sur des états antérieurs de 40 ans, pour nous convaincre que beaucoup de nos « diphtéries administratives et bactériologiques » n'étaient au temps de nos grand'mères que des angines banales guérissant par des thérapeutiques très galéniques.

Traitement de la diphtérie. Prophylaxie, Sérothérapie, Accidents de la sérothérapie.

Quelle était la thérapeutique de la diphtérie et les résultats obtenus avant l'ère sérologique ?

On utilisait à la fois les mercuriaux, les révulsifs, les émissions sanguines, les vomitifs, les expectorants, l'acide phénique et bien d'autres procédés thérapeutiques. Voici par exemple, la manière dont se comportait Trousseau en présence d'une diphtérie maligne :

« J'instituai immédiatement le traitement qui seul pouvait m'offrir quelques chances de succès. Je cautérisai vigoureusement les parties malades avec une solution de nitrate d'argent au 1/5, puis j'insufflai à l'aide d'un chalumeau de l'alun en poudre. Le soir et le lendemain matin, les cautérisations furent répétées avec une solution saturée de sulfate de cuivre. Dans l'intervalle on répéta également, six à huit fois dans le courant de la journée, les insufflations alternativement avec l'alun et la poudre de tanin ». D'autre part, Trousseau insista pour donner des toniques à sa malade : du café, du quinquina. Le résultat fut le

suivant : « la petite malade se refroidit comme se refroidissent les cholériques, elle avait de la tendance aux lipothymies ; le pouls était d'une excessive faiblesse et d'une extrême lenteur, mais la respiration restait libre... il y eut une amélioration trompeuse, l'enfant mourait empoisonnée par le venin diphtérique qui l'avait infectée. Elle mourait dans une syncope.

Autrefois la diphtérie répandait la terreur car la contagion semblait plus importante qu'aujourd'hui. A ce sujet « que de lamentables histoires... » disait Trousseau, en citant l'exemple de Valleix infecté par un de ses petits malades et celui du fils de son ami Blache.

Trousseau nous rappelle également l'histoire de cette fameuse épidémie de Sologne : « Lorsque j'arrivai en Sologne, je trouvai les médecins découragés à ce point que quelques-uns ne voulaient plus voir les malades affectés d'angine maligne, et les curés m'affirmaient que tous les individus qui en étaient atteints mouraient inévitablement. A Marcilly-en-Villette, soixante-six personnes sur six cent cinquante habitants (plus du dixième de la population) avaient été emportés par le mal de gorge blanc : c'est ainsi que le curé de cette paroisse avait dénommé la maladie ».

Il fallut arriver à 1890, pour que Behring et Kitasato signalent l'existence d'antitoxines dans le sérum des animaux vaccinés contre la toxine diphtérique rendant ce sérum préventif et curatif de la maladie.

Enfin, en septembre 1894, au Congrès de Budapest, Roux annonce que, avec la collaboration de Chaillou et Martin, il a mis au point un sérum anti-diphtérique. Le sombre tableau de cette terrible maladie allait enfin s'éclaircir : d'après Comby, la mortalité était avant le sérum d'au moins 50 %, actuellement elle n'atteindrait même pas 10 %.

Préparation du sérum antidiphtérique.

Ce sérum est obtenu par immunisation du cheval, soit par l'anatoxine, soit par la toxine active ou l'anatoxine additionnée de tapioca (Ramon). La gravité de la diphtérie est surtout due à l'empoisonnement de l'organisme : à cette maladie toxique, il faut un traitement par un sérum antitoxique. C'est le point de départ des travaux de Roux et de Behring.

Tous les bacilles diphtériques sécrètent le même poison, Ramon et Debré l'ont bien montré : une même antitoxine a les mêmes effets sur des toxines d'origines différentes.

Modes d'actions du sérum et ses propriétés.

Donc le sérum est *antitoxique*. Son activité est représentée par les propriétés suivantes : pouvoir antitoxique, pouvoir préventif et pouvoir curatif.

— le pouvoir antitoxique est la propriété que possède le sérum de neutraliser *in vitro* la toxine, de

façon qu'un mélange dans les proportions voulues de sérum et de toxine est inoffensif pour le cobaye.

On peut chiffrer ce pouvoir en unités antitoxiques : l'Institut Pasteur délivre actuellement du sérum titrant 300, 500, 1.000 unités antitoxiques par centimètre cube, en ampoules de 10 cc. On peut mesurer ce pouvoir antitoxique par floculation, méthode due à Ramon,

— le pouvoir préventif est mesuré par la quantité de sérum qui protège un cobaye contre une dose mortelle de toxine injectée douze heures après,

— le pouvoir curatif est exactement l'inverse : il correspond à la dose du sérum empêchant l'effet nocif d'une dose mortelle de toxine inoculée six heures auparavant.

D'autre part, on peut considérer ce sérum comme étant indirectement légèrement antimicrobien. Ce dernier pouvoir s'explique en effet parce que la prolifération locale des germes se fait moins facilement dans un tissu dont l'antitoxine empêche la mortification par la toxine.

Administration du sérum.

1^o Préventivement :

On injecte par exemple 5 à 10 cc. de sérum antidiphtérique purifié à des sujets qui sont au contact de diphtériques avérés, surtout si l'on a affaire à des enfants. On obtient ainsi une immunité qui apparaît

après vingt-quatre heures, mais qui ne persiste que pendant une quinzaine de jours. Aussi la meilleure méthode consistera à injecter l'anatoxine quelques minutes avant le sérum. Et on fera trois semaines plus tard une seconde injection d'anatoxine.

Ainsi on obtient une immunité rapide par le sérum et tardive, mais persistante, par l'anatoxine.

2^o Curativement :

On injecte le sérum par voie sous-cutanée, intramusculaire ou même intraveineuse. Les injections sous-cutanées et intramusculaires sont les plus fréquentes et la voie intraveineuse demeure l'exception.

Lereboullet avait dit « frapper vite, fort et longtemps ».

— vite : c'est un point très important : une dose minima de sérum peut suffire à enrayer les accidents au début de la maladie ; une dose trop considérable devient inutile à une période avancée de la maladie. Roux disait : « le sérum agit comme l'eau dans un incendie ; il empêche l'extension du mal, mais il ne répare pas les dégâts ».

Pour Lereboullet, la sérothérapie doit être pratiquée dès le diagnostic porté et *souvent sans attendre le résultat de l'examen bactériologique.*

— fort : à l'heure actuelle, il est pratiqué des injections très fortes, Il semblerait préférable d'employer des doses moyennes, mais ces doses sont variables suivant les auteurs.

Debré, Ramon et Bernard préconisent par exemple, pour un enfant de trois ans, une injection unique de 20.000 unités antitoxiques, soit 70 cc. de sérum titrant 300 unités par cc., pour un adolescent 50.000 unités antitoxiques.

— longtemps : si l'on n'emploie pas la méthode de l'injection unique de Ramon, on suivra les règles données par Marfan ; mais ce qui semble avoir une grande importance, c'est, plus que la dose totale, la date de la dose de la première injection.

3^o séro-anatoxinothérapie : elle prolonge l'immunité passive donnée par le sérum par l'immunité acquise donnée par l'anatoxine.

Son but est d'empêcher les accidents tardifs et les rechutes sans multiplier les injections de sérum. Les résultats paraissent confirmer cet espoir, malgré l'opinion de Besredka. Pour Ramon, il faut d'abord une injection sous-cutanée de 1/10 de cc. d'anatoxine, puis, après environ une demi-heure, effectuer sous la peau et à un endroit aussi éloigné que possible de l'injection d'anatoxine, une injection unique et massive de sérum, en général, 1.000 à 2.000 unités par kg., soit au total 10.000 à 80.000 unités. Les résultats semblent encourageants.

Résultats de la sérothérapie.

Avant la découverte de Roux, il est indéniable que la diphtérie constituait un épouvantable fléau. Les cliniques de Trousseau sont là pour nous le rappeler :

« abandonnée à elle-même, elle est presque fatalement mortelle ». A l'heure actuelle, la mortalité par suite de diphtérie a considérablement diminué.

Rappelons encore les statistiques : avant l'ère de la sérothérapie la mortalité était de plus de 50 %, à l'heure actuelle, elle est tombée à moins de 10 %.

Il est indéniable que l'évolution de la maladie est aussitôt changée si l'injection de sérum est suffisamment précoce. On peut voir décroître les signes alarmants et la guérison survenir si le sérum a été injecté assez tôt. Parfois on obtient la guérison des angines même malignes.

Cependant, il faut rappeler ici que dans la moitié des cas de diphtéries malignes, alors que l'état local a paru s'améliorer, peut apparaître le redoutable syndrome secondaire malin de Marfan que nous avons déjà décrit.

Thérapeutiques adjuvantes de la sérothérapie.

1^o Médications générales : on les pratique en vue de maintenir l'état général et pour prévenir les complications viscérales :

— pour prévenir le collapsus cardiaque : on donnera des tonicardiaques en exceptant la digitale. On fera du camphre,

— on donnera des extraits surrénaux, en particulier de l'adrénaline (Lereboullet, Chalier, Mouriquand) soit sous-cutanée, soit intra-rectale, soit même par

voie buccale sur un morceau de sucre qu'on fera sucer,

— on peut aussi donner de l'acide ascorbique ;

2^o Médications locales : le microbe étant localisé au niveau de l'angine d'où les foyers microbiens disséminent les toxines dans tout l'organisme, il est logique de vouloir exercer un effet de destruction directe sur ces foyers infectieux. Depuis toujours on a eu recours aux topiques locaux, nous avons cité tout à l'heure, la médication à base d'alun ou de tanin qu'employait Trousseau et qu'avant lui avait employée Arétée.

D'autres se servent de nitrate d'argent, de sulfate de cuivre, de la cautérisation. On cite le cas d'un vieux médecin de Romorantin « qui cautérisait à l'aide de la broche, portée au rouge, qui servait aux sabotiers pour creuser leurs sabots. »

D'autres auteurs font des attouchements avec des collutoires. D'autres enfin ordonnent des gargarismes plus ou moins actifs. Quant à Lereboullet, il n'a plus recours qu'aux instillations nasales d'arsenicaux. Le sérum sec est administré par certains sous forme de pastilles.

Accidents de la sérothérapie.

Martin, Chaillou et Roux, lors du Congrès de 1894 à Budapest avaient déjà insisté sur les accidents dus aux injections de sérum. Depuis, de nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet et, la découverte de l'ana-

phylaxie est venue en éclairer la pathogénie lors des réinjections.

L'introduction des albumines étrangères du sérum antidiphthérique par voie parentérale provoque des manifestations pathologiques spéciales d'intensité variable selon le sérum injecté et selon le terrain réceptif. D'autre part, il est acquis, qu'à la suite de réinjections après plus d'une quinzaine de jours, les accidents sont plus fréquents et plus graves. Il faut aussi noter que les accidents sériques, bien que pouvant être immédiats sont le plus souvent tardifs, apparaissant six à douze jours après l'injection.

Symptomatologie de la maladie du sérum.

Le plus souvent le début en est brutal. En quelques heures apparaissent les différents symptômes.

— éruptions : elles constituent les accidents les plus fréquents. Il en existe de type urticarien avec prurit intense. Il y en a du type érythémateux qui peuvent simuler la rougeole, la scarlatine, le purpura méningococcique. Parfois il se surajoute un énanthème pharyngien ou laryngé. D'autres fois, au contraire, on a affaire à un œdème sous-cutané ou sous muqueux du type de maladie de Quincke.

— arthralgies : pouvant atteindre toutes les articulations.

— complications nerveuses : rares.

— autres symptômes : fièvre, adénites, albuminurie,

diarrhée et vomissements, myalgies, orchite, douleurs abdominales. Parfois méningite sérique.

Evolution de ces accidents tardifs.

La guérison est habituelle, mais les rechutes sont fréquentes. La mort ne s'observe pratiquement que si les réinjections ont été intraveineuses.

Prophylaxie de ces accidents.

Emploi de préférence de sérum désalbuminé.

Administration préventive d'éphédrine ou d'adrénaline ou de chlorure de calcium.

Si le malade a déjà subi des injections de sérum plus de quinze jours auparavant, il faut utiliser la méthode de Besredka. On peut également, à titre préventif injecter dans les muscles de l'hyposulfite de magnésium.

Traitement curatif de ces accidents.

On peut injecter sous la peau de l'adrénaline à la dose de $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ milligramme, au besoin 2 à 3 fois par jour, ou bien, donner de l'éphédrine *per os*.

Le chlorure de calcium ou l'acide lactique sont d'excellents médicaments.

On calme les douleurs par l'aspirine et le prurit par les lotions calmantes.

On a même proposé les injections d'insuline aux doses de cinq unités chez l'enfant et dix ou quinze

chez l'adulte, en donnant simultanément quelques morceaux de sucre.

Eruptions sériques.

Plusieurs théories ont tenté d'expliquer ces éruptions. Il y a la théorie toxique et la théorie anaphylactique, cette dernière étant admise par la plupart des médecins.

Comme nous l'avons déjà signalé, il y a d'une part, des accidents précoces, pour ainsi dire immédiats et violents, sur lesquels nous n'insisterons pas ici, et d'autre part des accidents tardifs, survenant du 8^e au 12^e jour, en moyenne jamais avant six jours, dont le tableau clinique se présente sous la forme d'un cortège fébrile plus ou moins important, avec douleurs articulaires et éruptions diverses.

Pour Milian, ces accidents tardifs seraient dus à des phénomènes biotropiques, c'est-à-dire à des phénomènes infectieux éveillés par le sérum. L'injection de sérum provoquerait des mobilisations de germes latents appelés depuis par Nicolle « microbes de sortie ».

Milian énumère les raisons qui, pour lui, plaident en faveur de l'origine infectieuse des accidents sériques :

« 1^o Analogie clinique et évolution avec les accidents du 9^e jour qui suivent le 914 et les autres médicaments chimiques ;

2^o Disparition des accidents malgré la continuation des injections ;

3^o Apparition spontanée de phénomènes éruptifs

et névritiques dans certaines urticaires, absolument identiques à ceux des éruptions sériques ;

4^o Les éruptions sériques peuvent se développer alors même que le patient n'a jamais reçu auparavant de sérum, quel qu'il soit ;

5^o Le phénomène d'Arthus est lui-même justiciable, non de l'anaphylaxie, mais de l'infection ».

Nous avons déjà dit que l'éruption sérique se produisait toujours après une incubation de 8 à 12 jours :

Pour Marfan, *cette incubation est semblable à celle des maladies infectieuses* : « Il faut au germe biotrope le temps de sa multiplication et de son invasion pour produire ce tableau symptomatique.

Le malade diphtérique, par exemple, souvent guéri ou très amélioré, reprend du malaise, sa température s'élève à nouveau (39° à 40°) ; le facies est vultueux, le pouls est rapide, plein, quoique irrégulier. Des douleurs articulaires multiples, symétriques, sans hydarthrose ni arthrite, se développent, faciles à différencier des arthrites de la diphtérie, qui sont généralement localisées et fréquemment suppurées. Un peu partout, les ganglions sont gonflés et douloureux. En même temps, surviennent des éruptions. Ces éruptions sont d'un tableau extrêmement polymorphe, ce qui montre bien que leur cause ne peut pas être univoque. Roux, Martin et Chaillou, Marfan, sont d'avis que les types scarlatiniformes sont d'origine infectieuse, tandis que l'urticaire et l'érythème marginé seraient d'origine toxique... ».

Il y a, certes, une analogie troublante entre les

accidents tardifs de la maladie sérique et certains accidents de la chimiothérapie. D'abord, analogie dans la date d'apparition, du 7^e au 15^e jour. Analogie clinique également entre ces différents accidents ; entre autres : érythème du 9^e jour bien connu dans les traitements par le 914, érythèmes dus à l'administration des sulfamidés, également avec le mercure, l'iodure de potassium, les sels d'or.

D'autre part, il faut noter que les accidents cutanés du 9^e jour sont, en général, précédés d'une réaction générale fébrile dont nous avons déjà parlé plus haut.

Ne serait-il pas possible de rattacher à des phénomènes d'ordre biotropique le fameux syndrome malin secondaire de Marfan ? Nous en avons rappelé rapidement au début de ce travail le mode d'apparition ainsi que de développement. Tout se passe comme si la maladie allait guérir, une amélioration s'ébauche, lorsque vers le 9^e jour, apparaissent des signes « toxiques » redoutables entraînant en général la mort.

Tout ceci ne peut-il être rattaché au biotropisme tel qu'il est conçu par Milian ? Il est logique d'y voir une certaine ressemblance à cause de la date d'apparition (du 7^e au 15^e jour) qui coïncide avec la date d'apparition des accidents biotropiques. Ne peut-il s'agir ici des « germes de sortie » de Nicolle, ou peut-être de bacilles de Loeffler ? Ceci n'est qu'une hypothèse. Mais si elle est vérifiée, n'est-il pas permis de penser que la sérothérapie curative pourrait en aug-

menter les chances d'apparition ? Nous citerons les observations suivantes :

OBS. I. — Mme F..., présente 9 jours après une injection de sérum antidiphtérique, faite à titre préventif, un mégalérythème morbilliforme, associé à du catarrhe oculo-nasal, des taches de Köplick et des signes de bronchite. Dans son entourage une de ses filles avait fait 9 jours auparavant une angine qualifiée suspecte et pour laquelle une sérothérapie antidiphtérique fut instituée. Au déclin de cette angine, 2 jours après son début, la petite malade présentait une éruption morbilliforme typique associée à des signes évidents de rougeole.

Obs. II. — En 1937, à Brest, la jeune C... présente une angine pseudo-membraneuse très étendue, sans adénopathie marquée, température élevée, état général satisfaisant. La petite malade avait, un an auparavant, été vaccinée à l'ordinaire contre la diphtérie. Une sérothérapie fut établie (60.000 unités par voies sous-cutanée et intramusculaire). Un examen bactériologique fait parallèlement au traitement avait montré la présence de bacille de Loeffler dans la gorge malade.

Au 4^e jour du traitement : amélioration de phénomènes locaux ; au 5^e jour, la sérothérapie est arrêtée ; au 6^e jour, l'état général se prend, tendance à l'adynamie, température normale, pas de phénomène général en dehors de la pâleur, de l'hypotension et de l'affaiblissement du pouls radial.

Au 9^e jour, en dépit d'une médication stimulante (adrénaline), à l'occasion d'une mobilisation passive

dans son lit, la petite malade fait une syncope grave et décède en dépit des manœuvres qui lui furent appliquées. (Syndrome de Marfan certain chez une angine probablement banale, avec association diphtérique, soignée comme une diphtérie vraie, sujet vacciné).

OBS. III. — De Ferrabouc et Moutier.

« Le 3 mai 1929, chez un malade de 20 ans, à qui nous avons fait 7 jours avant des injections de sérum antidiphtérique pour une angine à fausses membranes où le bacille de Loeffler avait été décelé, éclatait une urticaire généralisée, avec fièvre élevée (39°6-39°8) Le 5 mai, la température se maintenait autour de 40° des arthralgies naissaient, immobilisant les membres. Durant ces accidents sériques, le 6 mai, se déclarait un érysipèle de la face, intéressant la racine du nez et la région frontale. Le 7 mai, le genou et le cou de pied gauches sont tuméfiés et fluctuants. La ponction articulaire du genou ramène un liquide purulent contenant du streptocoque hémolytique. Une hémoculture faite le 7 mai donne un streptocoque semblable. Le malade meurt le 9 mai dans le coma.

Le même mois de la même année, un malade, à qui nous avons injecté du sérum antidiphtérique, faisait des accidents sériques, et, pendant ces accidents, voyait éclore une pleurésie purulente à streptocoque, qui devait bien se terminer ».

OBS. IV. — Nous citerons également le cas d'un de nos camarades, médecin de campagne, appelé près d'une petite fille présentant une angine à fausses membranes.

Il avait lui-même normalement vacciné cette petite malade quelque temps auparavant, aussi il décide de ne pas faire de sérum. La petite malade guérit rapidement par de simples gargarismes avec de l'eau oxygénée. Il s'agissait vraisemblablement ici, uniquement d'une angine herpétique. Cependant le prélèvement montra du Loeffler.

Il est indéniable qu'il existe un biotropisme sérique. Ferrabouc et Moutier le démontrent parfaitement et insistent sur les états d'anergie qui succèdent aux injections de sérum. De quelle nature est ce biotropisme ? S'agit-il d'un biotropisme direct exaltant la virulence et la toxicité du Loeffler, cela semble peu probable. On conçoit difficilement que l'action d'un sérum spécifique antidiphthérique ou antitétanique puisse exister sur les bacilles du fait que ces sérums sont strictement antitoxiques et nullement antimicrobiens. S'agit-il au contraire d'une action du sérum sur les hôtes banaux du rhino-pharynx préalablement exacerbés et manifestant leur action pathogène à l'occasion des infections rhino-pharyngées. Cela semble peu probable, compte tenu de ce qui précède. Il s'agit plus vraisemblablement d'une anergie généralisée, d'une diminution des phénomènes de défense qui permet à la fois une agression du Loeffler et des modifications d'action des autres germes, en particulier et très probablement des staphylocoques empêchants déjà signalés.

Statistiques du Service de Bactériologie de la 2^e Région Maritime

(Hôpital Maritime de Brest).

82 cas de diphtéries vraies cliniques de 1935 à 1941.

41 cas d'angines simples chez porteurs de germes.

29 cas de porteurs sains.

Dans ce service, toutes les diphtéries vraies cliniques ont été traitées par la sérothérapie. Les angines chez les porteurs sains présentant pour la plupart des Schick négatifs et bien qu'hébergeant des Loeffler tuant le cobaye en 30 et 40 heures n'ont pas été traitées par le sérum et ont guéri par un traitement banal, à l'exclusion d'un malade en 1937 et dont voici l'observation :

OBS. V. — B..., hospitalisé le 6 octobre 1937, pour angine suspecte, tombé malade en permission le 3 octobre, angine pseudo-membraneuse et abcès à l'amygdale, prélèvement positif pour Loeffler. Traité par 90.000 unités, le 15 octobre, les fausses membranes persistent encore, gorge nette le 18. A ce moment, aucune séquelle (en particulier, pas de paralysie). Exéat le 29 octobre apparemment guéri. Rentre à nouveau à l'hôpital, le 13 novembre 1937, présente depuis

quelque temps durant sa convalescence des troubles de la phonation, de la vue et de la parésie des quatre membres ; n'est cependant plus porteur de germes diphtériques.

A l'examen, abolition des réflexes tendineux aux quatre membres ; pas de réflexes d'accommodation ; paralysie vélo-palatine, troubles parétiques des quatre membres et paralysie des extenseurs.

Guérison. — Exéat le 28 janvier 1938.

A signaler que pendant cette période de 1935 à 1941, il n'y a pas eu dans ce service de syndrome de Marfan.

Les réactions sériques observées ont débuté habituellement à la fin du septennaire de l'injection, presque régulièrement, du 8^e au 11^e jour.

1935

1^o Angines diphtériques cliniquement et bactériologiquement confirmées.

11 cas.

1 cas guéri avec 27.000 unités

1	—	33.000	—	accidents sériques au 10 ^e jour
1	—	15.000	—	5 ^e —
1	—	30.000	—	8 ^e —
1	—	9.000	—	7 ^e —
1	—	15.000	—	
1	—	6.000	—	
1	—	6.000	—	9 ^e —
1	—	12.000	—	
1	—	33.000	—	5 ^e —
1	—	15.000	—	13 ^e —

2^o Angines simples chez porteurs (découvertes du Labo).

1 cas.

3^o Porteurs sains.

1 cas.

4^o Syndrome de Marfan.

Néant.

1936

1° Angines diphtériques cliniquement et bactériologiquement confirmées.

6 cas.

1 cas d'angine phlegmoneuse avec association fuso-spirillaire et B. de Loeffler, ne reçoit que 10 cc. de sérum (3.000 u.).

Un mois après : paralysie vélo-palatine.

1 cas d'abcès de l'amygdale avec secondairement fausses membranes à Loeffler.

Schick + Guéri avec 36.000 u. Réaction sérique le 8^e jour.

1 cas guéri avec 15.000 unités. Schick +

1 — 48.000 —

1 — 36.000 —

1 cas guéri sans sérum. Schick + + + Bacille tuant le cobaye en 4 jours.

2° Angines simples chez porteurs (découvertes du Labo).

1 cas d'angine ulcéreuse (association fuso-spirillaire et B. de Loeffler) chez malade atteint de rhinite et de pharyngite atrophiques.

1 cas d'angine simple chez porteur d'un B. de Loeffler poussant en symbiose avec un staphylocoque et tuant le cobaye en 48 heures.

1 cas d'angine pultacée chez porteur.

1 cas d'amygdalite bilatérale récidivante. B. de Loeffler tuant le cobaye en 3 jours.

1 cas d'angine pultacée chez porteur d'un B. non toxique. Schick négatif.

1 cas d'amygdalite ulcéro-membraneuse. Schick négatif.

1 cas d'angine chez un porteur de germes avirulents. Schick négatif.

1 cas d'angine chez un porteur de germes toxiques pour le cobaye.

1 cas d'angine érythémato-pultacée chez porteur à Schick négatif.

1 cas d'angine érythémateuse chez porteur de germes atoxiques. Schick négatif.

1 cas d'angine érythémateuse chez porteur à Schick négatif.

1 cas d'angine érythémateuse chez porteur de germes tuant le cobaye en 30 h. Schick +

1 cas d'angine érythémateuse chez porteur à Schick +++
13 cas.

3° Porteurs sains.

1 cas sujet atteint de rhino-pharyngite atrophique ; voisin d'un diphtérique.

1 cas voisin d'un diphtérique.

1 cas voisin d'un diphtérique. Sujet présentant une rhinite gauche avec croûtelles sanguinolentes donnant à la culture : Staphylo et Loeffler non toxique.

1 cas a été en contact avec un diphtérique. Sujet à Schick +++. Germe peu toxique pour le cobaye (réaction locale passagère au 5^e jour).

1 cas voisin d'un diphtérique. Sujet porteur de germes atoxiques intermittents, à Schick négatif.

1 cas voisin d'un diphtérique. Germes non toxiques. Schick négatif.

1 cas en contact avec un diphtérique : Schick +.

1 cas — — — Schick négatif.

1 cas — — — Schick négatif.

1 cas — — — Schick +.

10 cas.

4° Syndrome de Marfan.

Néant.

1937

1° Angines diphtériques cliniquement et bactériologiquement confirmées.

1 cas guéri avec 6.000 unités.

1 cas — 12.000 — accidents sériques les 5^e et 9^e j.

1 cas — 12.000 —

1 cas de rhinite diphtérique guéri avec 24.000 unités. Germe tuant le cobaye, en 40 heures. Réaction sérique au 7^e jour. Le sujet reste porteur pendant 4 mois. Son Schick est + 3 mois après avoir reçu du sérum.

1 cas guéri avec 30.000 unités.

1 cas	—	27.000	—	Germe tuant le cobaye en 40 h.
1 cas	—	15.000	—	30 h.
1 cas	—	24.000	—	29 h.
1 cas	—	22.500	—	24 h.
1 cas	—	18.000	—	
1 cas	—	45.000	—	36 h.
1 cas	—	12.000	—	
1 cas	—	9.000	—	Accidents sériques le 7 ^e jour.
1 cas	—	9.000	—	Germe tuant le cobaye en 48 h.

1 cas d'angine diphtérique avec abcès de l'amygdale. Germe tuant le cobaye en 60 heures. Guérison avec 48.000 unités. Réaction sérique le 16^e jour.

15 cas.

2^o Angines simples chez porteurs (découvertes du Labo).

2 cas.

3^o Porteurs sains.

1 cas sujet porteur de germes tuant le cobaye en 36 heures.

1 cas

1 cas sujet à Schick négatif.

1 cas sujet porteur de germes tuant le cobaye en 40 heures.

1 cas — — — — 28 —

1 cas — — — — 36 —

Schick négatif.

6 cas.

4^o Syndrome de Marfan.

Néant, mais 1 cas de diphtérie avec paralysies (voir obs. citée plus haut).

1938

1^o Angines diphtériques cliniquement et bactériologiquement confirmées.

1 cas guéri avec 15.000 unités. Réaction sérique les 7^e et 12^e jours. Germe peu toxique : réaction locale chez le cobaye.

1 cas guéri avec 30.000 unités. Réaction sérique le 6^e jour. Germe tuant le cobaye en 56 heures.

1 cas guéri avec 24.000 unités. Réaction sérique au 6^e jour.
Germe tuant le cobaye en 36 heures.

1 cas guéri avec 15.000 unités. Germe tuant le cobaye en 40 heures.

1 cas guéri sans sérum. Germe tuant le cobaye en 50 h.

1 cas guéri avec 24.000 unités. Germe tuant le cobaye en 24 h.

1 cas — 24.000 —

1 cas — 42.000 — Réaction sérique le 10^e jour.
Germe atoxique pour le cobaye.

1 cas guéri avec 27.000 unités. Réaction sérique le 7^e jour.
Germe tuant le cobaye en 24 heures. Deux mois après
guérison : porteur de germes peu toxiques pour cobaye.

1 cas guéri avec 24.000 unités. Germe tuant le cobaye en 30 h.

1 cas — 36.000 — Réaction sérique au 4^e jour.
Germe tuant le cobaye en 3 jours.

1 cas guéri avec 18.000 unités. Réaction sérique au 7^e jour.
Germe tuant le cobaye en 45 h.

12 cas.

2^o Angines simples chez porteurs de germes (découvertes du Labo).

1 cas chez porteur vacciné à Schick négatif. Germe tuant le cobaye en 35 h.

1 cas chez porteur d'un germe ne provoquant chez le cobaye qu'une réaction locale.

1 cas chez porteur d'un germe tuant le cobaye en 36 heures.

1 cas chez porteur d'un germe tuant le cobaye en 30 heures.

1 cas chez porteur d'un germe ne provoquant chez le cobaye qu'une eschare.

1 cas

1 cas chez le porteur d'un germe atoxique.

7 cas.

3^o Porteurs sains.

Néant.

4^o Syndrome de Marfan.

Néant.

1939

1° Angines diphtériques cliniquement et bactériologiquement confirmées.

1 cas guéri avec 81.000 unités. Parésie du voile du 11^e jour.
Germe tuant le cobaye en 24 h.

1 cas guéri avec 24.000 unités. Germe tuant le cobaye en 48 h.

1 cas — 48.000 —

1 cas — 24.000 — Réaction sérique au 8^e jour.

1 cas guéri sans sérum.

1 cas guéri avec 24.000 —

1 cas — 12.000 —

1 cas — 18.000 — Réaction sérique au 6^e jour.

1 cas — 30.000 —

1 cas — 30.000 —

1 cas — 42.000 — Réaction sérique au 10^e jour.

1 cas — 15.000 —

1 cas — 12.000 —

1 cas de diphtérie toxique guéri sans séquelles avec 60.000 unités.

14 cas.

2° Angines simples chez porteurs de germes (découvertes du Labo).

1 cas d'angine simple.

1 cas —

1 cas —

1 cas —

1 cas d'angine mycosique (blastomycose).

1 cas d'angine simple.

1 cas —

1 cas —

8 cas.

3° Porteurs sains.

9 cas contacts avec des diphtériques.

4° Syndrome de Marfan.

Néant.

1940

1° Angines diphtériques chimiquement et bactériologiquement confirmées.

1 cas guéri avec 42.000 unités. Reste porteur de germes toxiques pendant 4 mois.

1 cas guéri sans sérum.

1 cas guéri avec 83.000 unités. Réaction sérique au 8^e jour.

1 cas de diphtérie nasale et oculaire guéri avec 66.000 unités.

1 cas guéri avec 30.000 unités. Réaction sérique au 15^e jour.

1 cas — 30.000 —

1 cas — 42.000 — Réaction sérique le 5^e jour.

1 cas — 84.000 —

1 cas — 36.000 —

1 cas — 132.000 — Réaction sérique le 4^e jour.

Paralysie vélo-palatine le 14^e jour.

1 cas guéri avec 30.000 unités.

1 cas — 42.000 —

1 cas — 30.000 —

1 cas — 30.000 —

1 cas — 30.000 —

1 cas — 18.000 —

1 cas — 36.000 —

1 cas — 18.000 — Réaction sérique au 7^e jour.

1 cas — 96.000 —

1 cas — 24.000 —

20 cas.

2° Angines simples chez porteurs de germes (découvertes du Labo).

1 cas d'angine simple.

1 cas —

1 cas d'angine de Vincent.

1 cas d'angine simple.

1 cas —

1 cas —

1 cas —

1 cas —

8 cas.

3° Porteurs sains.

Néant.

4° Syndrome de Marfan.

Néant.

1941

1° Angines diphtériques chimiquement et bactériologiquement confirmées.

1 cas guéri avec 12.000 unités.

1 cas — 54.000 — Réaction sérique le 8^e jour.

1 cas — 18.000 —

1 cas — 12.000 — Réaction sérique le 7^e jour.

4 cas.

2° Angines simples chez porteurs de germes (Découvertes du Labo).

1 cas d'angine pultacée chez porteur vacciné.

1 cas d'angine érythémateuse.

2 cas.

3° Porteurs sains.

3 cas (contacts avec diphtérique).

4° Syndrome de Marfan.

Néant.

Bactériothérapie de la diphtérie.

Rappelons brièvement les premiers essais de Duliscouët au sujet de l'action antibiotique de certains staphylocoques sur les bacilles diphtériques des porteurs de germes. Rappelons aussi la thèse de Crezé. Duliscouët a ainsi nettoyé radicalement des porteurs de 15 ans, 20 mois, 28 mois, à l'aide de bonbons contenant les staphylocoques empêchants.

Au point de vue pratique, en 1909, Schiotz avait déjà obtenu des résultats intéressants en adaptant la flore d'angine à staphylocoque aux gorges des porteurs de germes diphtériques.

A l'heure actuelle, Duliscouët utilise comme milieu une gélose nutritive molle, enrichie à l'extrait globulaire et glycérine, se présentant sous forme d'une gelée adhésive. Les staphylocoques antagonistes sont cultivés sur ce milieu. Ces conditions satisfaites, les germes en suspension sont détruits par chauffages discontinus à 55° alternés avec des refroidissements par séjour à la glacière à 0°. Les opérations sont poussées jusqu'à stérilisation du milieu vérifiée par cultures. On obtient ainsi une *gelée stérile renfermant*

en grande abondance le principe antagoniste qui a résisté au chauffage et au refroidissement.

Duliscouët a vérifié l'activité de la gelée antagoniste sur des cobayes par injection au même point d'un mélange de gelée et d'une suspension de bacilles diphtériques :

Cobayes	Gelée antagoniste	Sérum physiologique	Suspension de bac. dipht.	Résultats
N° 1	1 cc.	0	1 cc.	Survie
N° 2	3/4 cc.	1/4 cc.	1 cc.	Survie
N° 3	1/2 cc.	1/4 cc.	1 cc.	Survie
N° 4	1/4 cc.	3/4 cc.	1 cc.	Retard de la mort de 12 h. et plus
Cobayes témoins	Gelée antagoniste inactivée par chauffage à 100°	Eau physiologique	Suspension de bac. dipht.	Résultats
N° 5	1 cc.	0	1 cc.	Mort vers la 4 ^e heure
N° 6	0	1 cc.	1 cc.	Mort vers la 48 ^e heure

Modalités du traitement antagoniste.

1° Chez les porteurs de germes :

Ce sujet a déjà été traité par Crezé dans sa thèse de 1939 ; néanmoins, rappelons qu'il y a deux sortes de porteurs : d'abord les porteurs sains qui n'ont jamais fait de diphtérie clinique (devenant de plus en plus nombreux depuis la pratique de la vaccination par l'anatoxine) et ensuite les sujets guéris de diphtérie, mais dont la gorge contient encore des bacilles.

Duliscouët a ainsi traité par sa gelée, 60 de ces sujets (badigeonnage des amygdales toutes les heures

et introduction de gelée dans les narines), 80 % d'entre eux furent stérilisés en 6 à 8 jours.

2^o Chez les sujets atteints d'angine diphtérique le traitement consiste ici en badigeonnages toutes les deux heures avec introduction de quelques gouttes dans les narines. Duliscouët a ainsi traité 22 diphtériques, concurremment avec le sérum antidiphtérique. Il a obtenu une chute certainement plus rapide des fausses membranes et chez tous les malades une disparition complète et définitive du bacille diphtérique après la chute des fausses membranes. En conséquence, ces malades ne sont pas devenus porteurs de germes alors que les statistiques montrent qu'habituellement 50 % d'entre eux le deviennent.

Observations : En 1937, Duliscouët a eu l'occasion de traiter six diphtériques arrivés à l'hôpital le même jour. Ces six malades appartenaient à la même formation maritime et vivaient en contact. Il s'agissait donc d'un foyer de contamination réciproque.

Dès leur entrée, ces malades présentaient de fausses membranes très étendues, épaisses, grisâtres, couvrant amygdales, piliers, voile du palais et luette, avec grosse adénopathie et atteinte sérieuse de l'état général.

Trois de ces malades reçoivent immédiatement le traitement sérothérapique habituel auquel on adjoint le badigeonnage antagoniste, les trois autres ne sont traités que par sérothérapie. Chez ces derniers, il fallut employer des doses de sérum trois fois plus fortes, soit 200 cc., pour obtenir la chute des fausses membranes. En outre, il persista chez eux du bacille diphté-

rique, après guérison clinique : jusqu'au 8^e jour pour le premier, 15^e jour pour le 2^e, et 45^e jour pour le 3^e, alors que les trois malades traités par l'antagonisme furent stérilisés au stade de la guérison clinique.

Un des sujets non badigeonnés fit des complications importantes tardives d'ordre nerveux, paralysie du voile suivie des troubles névritiques des membres inférieurs.

CONCLUSIONS

Ne cherchant nullement à nous élever contre la sérothérapie, nous notons toutefois que son emploi en pratique courante est devenu souvent abusif. Il faut, de plus en plus, ne point départager la clinique du Laboratoire et admettre que dans l'état actuel de nos connaissances, la clinique doit encore avoir un avantage marqué sur le laboratoire. En matière de diphtérie, il existe certes de nombreux cas d'espèce qui nous posent des cas de conscience engageant notre responsabilité. Le « *primum non nocere* » de nos anciens doit toujours nous guider ; rien ne nous prouve qu'une sérothérapie intempestive en matière d'infection rhino-pharyngée n'est pas susceptible de nous conduire à des résultats diamétralement opposés à ceux escomptés ? Nous posons toujours un point d'interrogation à ce sujet et laissons à la sagacité et à l'expérience de nos confrères le soin d'apporter plus de lumière sur ce point troublant.

Pourtant, dans l'état actuel de nos connaissances, nous concluons :

a) Au point de vue prophylactique : vaccination généralisée et obligatoire.

b) Lutte contre les porteurs de germes (sujets contacts, convalescents) par les antibiotiques, ceci est intéressant surtout en ce moment où la thérapeutique chimique est à l'ordre du jour et où les médecins se laissent volontiers griser par ses succès.

c) Dans les angines diphtériques cliniques avec ou sans association, toute sérothérapie devra être accompagnée impérativement d'une médication antibiotique. Ce dernier traitement s'étendant aux angines suspectes où la sérothérapie est jugée inutile ou même dangereuse.

d) Respect des flores microbiennes dites banales, très souvent attaquées par une thérapeutique locale agressive qui lèse même les muqueuses et entrave les défenses naturelles de l'organisme.

e) Serait-il possible de demander aux laboratoires de nous fournir, en dehors de la laconique réponse : « Loeffler positif, forme courte ou longue », quelques aperçus culturels sur la flore d'accompagnement à défaut d'autres méthodes.

Il y a dans la médication antibiotique une médication d'avenir, nous avons cru devoir le signaler. Du point de vue clinique cette méthode amène, en plus de son innocuité et de sa sécurité :

1° Une chute plus rapide des fausses membranes ;

2° Une disparition précoce des bacilles de Loeffler, diminuant le nombre des porteurs de germes ;

3° Une utilisation de moindres doses de sérum pour un même résultat thérapeutique ;

4° Une action efficace même dans les formes toxiques ;

5° Une stérilisation rapide des porteurs.

Vu : le Président de la thèse,

M. CATHALA.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

Vu : le Doyen,

A. BAUDOUIN.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- TROUSSEAU. — Cliniques.
- SAVY. — Thérapeutique clinique, t. III, p. 2572.
- ENRIQUEZ et GUTMANN. — Nouveau Traité de pathologie interne, t. I, p. 1036.
- GRENET (H.). — Conférences cliniques de médecine infantile, t. II, p. 59.
- CREZÉ (J.). — Thèse Paris, 1939.
- DULISCOUET et BALLET. — Presse médicale, n° 66, 17 août 1935.
- DULISCOUET. — Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 30 mars 1935, p. 1277.
- DULISCOUET et BALLET. — Gazette médicale de Nantes, juillet 1934.
- DULISCOUET. — Archives de médecine et de pharmacie navales, n° 3, juillet-août-septembre 1939.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Comptes rendus de la Société de Biologie, n° 110, 1932, p. 1210.
- RAMON DJONRICHITCH. — Annales de l'Institut Pasteur, octobre 1934.
- COMBY. — Diphtérie et sérum purifié (Consultations du praticien, 20 décembre 1926).
- MILIAN (G.). — Nouvelle pratique dermatologique, t. IV, p. 617 à 736.

1. Nous sommes heureux de remercier ici les *Fichiers du Monde Médical* qui ont bien voulu nous indiquer de précieux éléments de documentation.

Archives du laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital maritime de Brest.

LEVENT. — A propos des accidents sériques. *Gazette des Hôpitaux*, 25 juillet 1934, p. 1069.

MILIAN. — Société de dermatologie française, séance du 8 juillet 1920, p. 491.

— Pathologie des accidents et éruptions du sérum. *Revue française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1927, p. 179.

COURMONT, GARDÈRE et LEVANNGNON. — Journal de médecine de Lyon, 20 oct. 1934, p. 679.

BABONNEIX (L.). — La sérothérapie anti-diphtérique chez l'enfant. *Gazette des Hôpitaux*, n° 82, 13 oct. 1937.

DEBRÉ-RAMON-BERNARD. — Le sérum anti-diphtérique et son action thérapeutique. Etude expérimentale, déductions pratiques. *Journ. de Méd. de Paris*, n° 18, 3 mai 1934.

ROUX. — Communication de M. Roux sur la sérothérapie anti-diphtérique. *Paris médical*, n° 51, 23 déc. 1933.

FERRABOUC et MOUTIER. — Société de Médecine militaire française, juillet 1939, n° 7.

MELNOTTE. — Revue d'hygiène, t. 60, n° 10, décembre 1938.

